

胎児出産前後の母体内分泌変動

—分娩時間と娩出時母体血中 Cortisol との間の相関 およびその臨床的意義—

富山医科薬科大学医学部産科婦人科学教室
柳 沼 恣 泉 陸 一

Maternal Endocrine Changes during Labor-stress, Delivery and Puerperium —Correlation between Duration of Labor and Serum Cortisol Levels at Vaginal Delivery—

Tsutomu YAGINUMA and Rikuichi IZUMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University, Toyama

概要 分娩時期は、比較的平穏な妊娠状態から、新しい生命を生み出して産褥期に至る、母体にとっては一大変換期である。この時期においては、既に知られた生理的・生化学的変動もあるが、なお多くの未知のものがあると考えられる。このうち既知のものに関しても、これらが実際にどのような臨床的意義を有するか不明のものが多い。もしもこれらが臨床上の事象と結びつくならば、それらは臨床上の指標として極めて価値あるものとなる。

かかる意図における研究の一環として、本研究において、分娩前後の母体血清 Cortisol の変動を観察した。

(1) 陣痛発来前の 25.86 ± 1.10 (S.E.) $\mu\text{g/dl}$ に比較して、陣痛開始による入院時には $41.98 \pm 4.62 \mu\text{g/dl}$ に上昇し ($p < 0.005$)、分娩直前にはさらに $67.91 \pm 5.97 \mu\text{g/dl}$ 上昇する ($p < 0.001$)。分娩直後にはこれよりもやや上昇するが有意差はない ($70.42 \pm 7.39 \mu\text{g/dl}$)。産褥第1日の早朝には、陣痛前のものとほぼ同じになり、第2日、5日と次第に減少する。

(2) 胎児娩出直前の血清 Cortisol と分娩時間との間には統計学的に有意な高い相関が認められる ($r = 0.70$, $p < 0.005$)。

(3) 陣痛中の血清 Cortisol の増加と分娩時間の間にも統計学的に有意な相関が存在する ($r = 0.79$, $p < 0.005$)。

(4) 初産婦の分娩時間は経産婦のそれよりも有意に長い (夫々 9.40 ± 1.57 , および 5.58 ± 1.76 時間, $p < 0.05$)。これを反映して、初産婦の胎児娩出直前の血清 Cortisol は経産婦のそれよりも有意に高い (夫々 81.65 ± 8.50 , および $58.63 \pm 4.78 \mu\text{g/dl}$, $p < 0.025$)。

これらの結果は、陣痛が母体に対してストレスとして作用することを示すものであり、陣痛に関する諸要素のうちその持続時間すなわち分娩時間が、母体の血清 Cortisol の増加すなわちストレスに対する反応の大きさを決定する重要な因子であることを示唆する。従つて分娩が遅延した場合には、その管理のために副腎機能がまた充分考慮されねばならない。

Synopsis Serum cortisol levels of 15 normal pregnant women after 38 weeks of gestation were determined at 8:00~10:00 AM before labor, during labor, immediately before and after delivery, and 8:00 AM on day 1, 2 and 5 of postpartum in order to elucidate the relation with labor and its clinical significance.

The levels increased significantly from 25.86 ± 1.10 (S.E.) $\mu\text{g/dl}$ before labor to 67.91 ± 5.97 and 70.42 ± 7.39 $\mu\text{g/dl}$, respectively, before and after delivery ($P < 0.001$ at both). These levels at delivery fell to the levels similar to before labor on day 1 of postpartum ($29.31 \pm 2.71 \mu\text{g/dl}$) and further gradually lowered during the observed period of postpartum.

Duration of labor correlated significantly with the cortisol levels immediately before delivery and the increases during labor (respectively, $r = 0.70$ and $r = 0.79$, $P < 0.005$ at both).

The cortisol levels in primiparas were significantly higher than in multiparas (respectively, 81.65 ± 8.50

and $58.63 \pm 4.78 \mu\text{g/dl}$, $P < 0.025$), probably reflecting the difference in the duration of labor between them (respectively, 9.40 ± 1.57 and 5.58 ± 1.76 hr, $P < 0.05$).

These results indicate that the duration out of various factors in labor plays an important role in the stressful action. Thus, in prolonged labor, maternal adrenocortical function must be carefully managed specially in primiparas.

Key words: Labor • Duration • Stress • Cortisol • Parturient

緒言

一般に、陣痛の開始から胎児娩出までの時期は、平穏な妊娠状態から、新しい生命を産み出し産褥期に至る、母体にとっては一大変動期である。この時期に、母体には既知のそしておそらく未知の多くの生理的・生化学的変化が発現している。これらの変化は、妊娠状態に引き続いて起り、さらに産褥期の状態へ移行するものと考えられる。そこで、これらの変化のたとえ一つでも、直接臨床的に観察可能な事象に結びつくならば、それは生理学的に、病理学的に、そして治療的にも価値あるものになるであろう。

そこで、かかる意味における研究の一環として、今回この時期における母体副腎皮質機能の変化と陣痛との間の関係を調査し、その母体における臨床的意義を考察した。

従来、かかる時期における母体副腎皮質機能の検索は²⁾³⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、主に陣痛発来機序に関連した胎児副腎皮質機能の研究に付随して行われてきたように思える。

対象妊婦と研究方法

正常の妊娠・分娩・産褥を経過した15人を対象とした。陣痛発来前の妊娠38週以後に、外来において午前8:00から10:00の間に第1回の採血を肘静脈から行つた。同一妊婦について、陣痛発来のための入院後約1時間に第2回の採血を、さらに胎児排臨時(出産直前)、胎児出産直後、産褥第1日、第2日および第5日の午前8時頃に採血を行つた。これらの血液を血清に分離して -20°C において凍結保存した。

これら血清中のCortisol濃度を、コルチゾールキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所)を使用したラジオイムノアッセイにより、同一日時に測定した。

陣痛の開始は、規則的に10分間隔で3日以上痛みが発生した時と定めた。

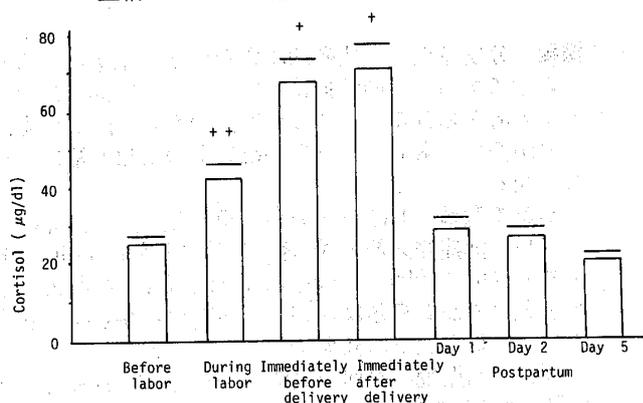
統計学的有意性は、Student's t testにより検定された。

研究成績

(1) 分娩経過中および産褥期における母体血清Cortisol濃度の変化(図1)

正常妊娠38週以後で陣痛発来前の妊娠婦人の血

図1 陣痛中、分娩時および産褥における母体血清cortisol濃度



Bars show S.E. of means.

+ Significantly different from that before labor ($P < 0.005$).

++ Significantly different from that before labor ($P < 0.001$).

清Cortisol濃度は 25.86 ± 1.10 (SE) $\mu\text{g/dl}$ であり、陣痛発来による入院後1時間においては、 $41.98 \pm 4.62 \mu\text{g/dl}$ となり有意に上昇した($P < 0.005$)。胎児娩出直前(胎児排臨時)にはさらに上昇して、 $67.91 \pm 5.97 \mu\text{g/dl}$ となり、この濃度は陣痛前および陣痛発来入院時の濃度よりも有意に高い(夫々 $p < 0.001$ および $p < 0.005$)。分娩直後のその濃度は、その直前の濃度よりもやや高かったけれども有意差は認められなかつた($70.42 \pm 7.39 \mu\text{g/dl}$)。産褥第1日の早期には、それは $29.31 \pm 2.71 \mu\text{g/dl}$ に低下し、陣痛前の濃度との間に有意差は認められない。その後産褥第2日、5

表1 初産婦および経産婦の分娩経過中の血清 cortisol レベルと分娩時間

	No.	血清 cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)			分娩時間 (時)
		陣痛前	陣痛開始後 入院時	排臨時	
初産婦	5	28.3 \pm 3.2*	44.6 \pm 5.4	81.7 \pm 8.5	9.40 \pm 1.57
経産婦	10	23.2 \pm 1.3	39.3 \pm 5.8	58.6 \pm 4.8	5.58 \pm 1.76
有意性		P<0.05	(-)	P<0.025	P<0.05

* SE

図2 分娩時間と胎児娩出直前(排臨時)の母体血清 cortisol 濃度との間の相関

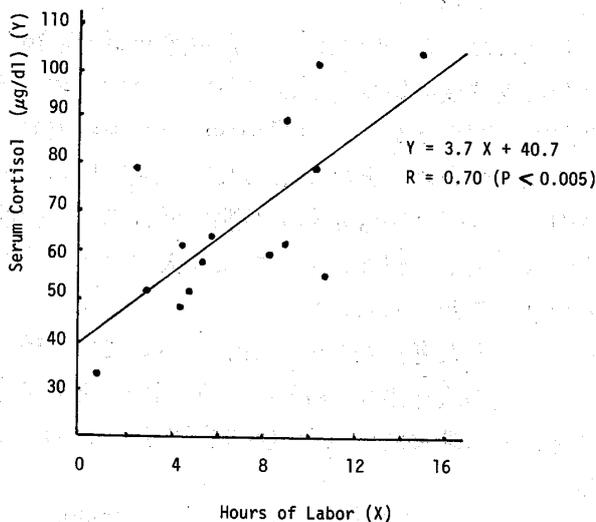
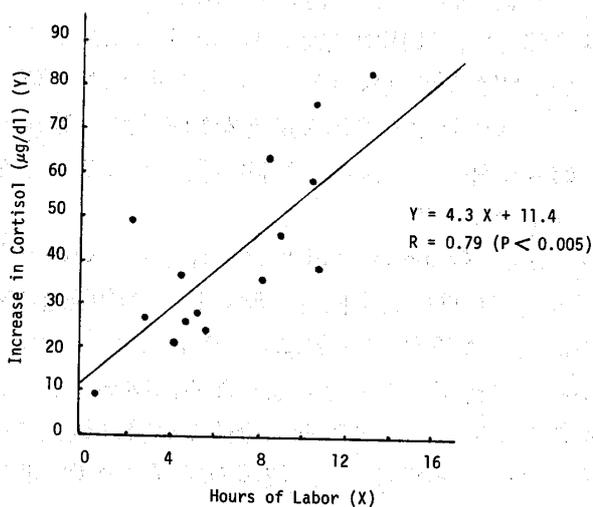


図3 分娩時間と分娩中の母体血清 cortisol 濃度の増加との間の相関



日と次第に低下する傾向がみられた。

(2) 胎児娩出直前の血清 cortisol 濃度と分娩時間との間の相関(図2)

図2に示したように、胎児娩出直前の母体血清

cortisol 濃度と分娩時間との間には有意の比較的高い相関が存在する ($r=0.70$, $p<0.005$)。

(3) 陣痛中の母体血清 cortisol 濃度の増加と分娩時間の相関(図3)

図3に示したように、胎児娩出直前の血清 cortisol 濃度と陣痛発来前のそれとの差は、分娩時間と高い相関を有する ($r=0.79$, $p<0.005$)。この相関係数は、前述の相関係数よりも有意ではないがやや高い。

(4) 初産婦と経産婦の分娩経過中の血清 cortisol 濃度の比較(表1)

表1に示したように初産婦と経産婦の間には、分娩時間および陣痛前と排臨時の血清 cortisol 濃度において有意の差が認められる。

考 案

非妊時における血中 cortisol 濃度には日内変動が認められ、睡眠後数時間におけるほぼ午前0時に最低となり、覚醒後1~2時間の午前8時頃にピークとなり(15から30 $\mu\text{g}/\text{dl}$)、その後徐々に低下していくことが知られている⁷⁾。この日内変動は妊婦においても認められる¹⁾²⁾⁶⁾。

この研究において、陣痛前の採血は午前8時から10時の間に行われたので、測定されえた血清 cortisol 濃度は、覚醒後のピークよりも低値であるが、午後のそれよりは高いと思われる。

一方、血中 cortisol 濃度は妊娠の経過と共に次第に増加することが知られている¹⁾²⁾³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。我々が得た妊娠末期の陣痛前の血清 cortisol 濃度は、非妊時の日中変動のピークのそれにほぼ等しいまでに増加していた。

図1に示されているように、この濃度は陣痛開始による入院時にはさらに増加し、分娩時に最高

となつた。この時の濃度は陣痛開始前のほぼ3倍である。このような傾向は他の研究者の報告と一致している^{2) 3) 8) 10)}。

この濃度は産褥第1日の早朝には、陣痛開始前の濃度程度に減少しており、以後産褥第2日、5日とさらに次第に減少する。産褥におけるこのような結果は、若干の人々によつてまた報告されている⁹⁾。

この陣痛中には、血中の ACTH がまた次第に増量することが知られている^{3) 10)}ので、上述の陣痛中の血清 Cortisol 濃度の増加は、陣痛がおそらくストレスとして母体に作用した結果、下垂体を介して惹起されたものと考えられる。

陣痛中におけるこのような母体の下垂体・副腎皮質機能系の亢進は、その結果惹起される増量した血中 Cortisol が胎児におそらく Cortisone として移行して¹³⁾、胎児の肺の発達を促進せしめて、その体外生活のための準備に寄与することが推測されてきている。

これが、おそらく今迄に知られている妊婦の陣痛中の副腎皮質機能亢進に対する唯一の臨床的意義と思われる。著者はさらに、この血清 Cortisol 濃度の増加と血清 Prolactin 濃度の減少との間に有意の相関が存在することを認め、この Prolactin の減少が、下垂体貯留のためであり、産褥期の乳汁分泌のための適応現象であるかもしれないことを報告したが⁴⁾、これが第2のその臨床的意義であると思われる。

このような臨床的意義を生み出す母体の陣痛に対する反応は、上述のように血清 Cortisol レベルの増量によつて表すことができるのであるが、臨床でこのホルモン濃度を直ちに知ることは不可能である。従つてこの血中 Cortisol 濃度の増量すなわちストレスの大きさを、簡単に知りうる臨床的事象で代用して知ることができるならば、これは非常に有用である。

推測されてきたように、この血中 Cortisol 濃度の増加が、陣痛ストレスによるものであれば、それは陣痛に関する諸因子と関係しているものと思われる。

この意味で、Kauppila et al.¹⁰⁾の研究は興味がある。すなわち彼等は陣痛の時間の時間的経過と共に次第に血中 Cortisol 濃度が増加することを示したが、この時間経過よりも、子宮頸管の開大度がよりよくその Cortisol 濃度の増加に一致することを明らかにした。彼等が対象とした8人の妊娠38週以後の妊婦は、子宮頸の完全な成熟時に、破膜によつて陣痛が誘発されたのである。従つて陣痛の強さがその子宮頸管の開大によく反映されたものと思われる。

しかしながら一般的には、自然陣痛が子宮頸の完全な成熟後に始まるとは限らないので、常に子宮頸管の開大度が、血中 Cortisol レベルの上昇度を意味していることにはならない。逆に何らかの原因により子宮頸管の開大が悪い場合には、分娩時間は延長し、母体にとつてより大きいストレスとなりうるかもしれない。

このような考えから、本研究においては、陣痛ストレスの大きさを表わす一つの因子として、単純にその陣痛時間(分娩時間)を選んだのである。

すなわち、図2に示したように、分娩時間と胎児娩出直前(排臨時)の母体血清 Cortisol との間には有意な高い相関が認められる。さらにこの分娩時間とは、陣痛中の血清 Cortisol の増加がより高い相関を示す(図3)。これらの事実は、陣痛ストレスに対する母体の反応を知る上で、臨床的に容易に知りうる陣痛の時間が役立ちうることを示すものである。

しかし Kauppila et al.¹⁰⁾は、血中の Cortisol と同時に ACTH をも同時に測定し、分娩経過の末期には、ACTH の上昇にもかかわらず、Cortisol がそれに比例して上昇しなくなる傾向があることを明らかにし、この時期に母体の副腎は最大に反応していると解釈した。彼等の症例の分娩時間は3から9時間であり、分娩直後の血中 Cortisol 濃度は、80 μ g/dl と推定される。我々の症例の分娩時間は、初産婦が9.40 \pm 1.57時間、経産婦が5.58 \pm 1.76時間であり、分娩直前の血清 Cortisol 濃度が、初産婦においては81.65 \pm 8.50 μ g/dl であ

り、経産婦においては $58.63 \pm 4.78 \mu\text{g/dl}$ であつた。沢原²⁾は分娩直後の血清 Cortisol レベルの平均を $88.4 \mu\text{g/dl}$ と報告している。

従つて、正常分娩経過における、母体副腎皮質機能の最大反応は、血清 Cortisol にして、約 $80 \mu\text{g/dl}$ であることが推測されうる。

かくして、比較的長い陣痛の持続は、母体に対してより大きい消耗性変化を惹起すると考えられるが、このような時により高度の副腎皮質機能亢進が発生することは、そのための適切な適応現象であるかもしれない。あるいは分娩時に発生し易い種々のショックに対する予防現象とも考えられる。

しかしながら、分娩が遷延した場合には、上述の解釈から、副腎皮質の過労の発生が充分考えられうる。これがかかる場合に惹起される続発性微弱陣痛の一因であるかもしれない。今後このような状態の管理において母体副腎皮質機能が考慮されねばならないであろう。

本研究において、初産婦の分娩直前における血清 Cortisol 濃度が経産婦のそれよりも有意に高いことが示されたが、これはおそらく、これらの陣痛開始前の血清 Cortisol レベルおよび分娩時間を反映したものと考えられる(表1)。これに従うと、経産婦の場合には、その副腎皮質機能は分娩時にその最大には達していない。一方初産婦の副腎皮質機能は分娩時におそらくその最大に達し、この時期に発生するかもしれない他のストレスに対処することが困難である状態と思われる。この事が、分娩が遷延した時により高頻度にショックが発生する一要因となつているかもしれない¹⁾。

要約すると、陣痛開始前に既に高値であつた血清 Cortisol は陣痛の経過と共に増加し、分娩時には最高となる。初産婦のこの値はほぼ $80 \mu\text{g/dl}$ であり、副腎皮質機能はこの時期の最大反応を呈していると考えられる。一方経産婦の場合には、その値は約 $50 \mu\text{g/dl}$ であり、その機能は余力を残していると考えられる。これらの値は分娩時間を反映したものである。従つて初産婦の分娩時およびその周辺時期において、そして初産婦および経産

婦のいずれの分娩が遷延した場合にも、今後、母体の副腎機能をも考慮した管理が必要であると考えられる。

文 献

1. 目時信之：妊娠時の血中 cortisol および progesterone の動態、殊に日内変動および episodic secretion について。日産婦誌, 25: 288, 1973.
2. 佐藤 徹：妊娠分娩時の母児双方の cortisol 動態とその意義。日産婦誌, 28: 1393, 1976.
3. 沢原光信：妊娠・分娩・産褥各期における母体血並びに臍帯動静脈血中 ACTH 及び corticosteroids に関する研究。日産婦誌, 29: 1141, 1977.
4. 柳沼 志, 泉 隆一：周産期における妊婦血中 prolactin (P) と cortisol (C) の動態と意義。第31回日産婦総会 学術講演会抄録集, 139, 1979.
5. Cawson, M.J., Anderson, A.B.M., Turnbull, A.C. and Lampe, L.: Cortisol, cortisone, and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. J. Obst. Gynaecol. Brit. Commonwealth, 81: 737, 1974.
6. Cohen, M., Stiefel, M., Reddy, W.J. and Laidlaw, J.C.: The secretion and disposition of cortisol during pregnancy. J. Clin. Endocrinol., 78: 1076, 1958.
7. Dillon, S.: In Handbook of endocrinology, 437. Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
8. Goldkrand, J.W., Schulte, R.L. and Messer, R.H.: Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. Obst. Gynecol., 47: 41, 1976.
9. Handley, S.L., Dunn, T.L., Baker, J.M., Cockshott, C. and Gould, S.: Mood changes in puerperium, and plasma tryptophan and cortisol concentrations. Brit. Med. J., 2: 18, 1977.
10. Kauppila, A., Tuimala, R. and Haapalahti, J.: Maternal adrenocorticotrophic hormone and cortisol during labour and vaginal delivery. J. Obst. Gynaecol. Brit. Commonwealth, 81: 691, 1974.
11. Krauer, F.: Maternal and umbilical cord plasma-cortisol-concentrations related to differential types of deliveries. Arch. Gynäkol., 215: 343, 1973.
12. Leon, M.K.H. and Murphy, B.E.P.: Cortisol levels in maternal venous and umbilical cord arterial venous serum at vaginal delivery. Am. J. Obst. Gynecol., 124: 471, 1976.
13. Murphy, B.E.P.: Does the human fetal adrenal

- play a role in parturition?. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 115: 521, 1973.
14. *Peterson, R.E.*: In *Endocrinology of pregnancy*, Chapter Six Cortisol, (ed. Fuchs, F. and Klopper, A.), 155, Harper & Row, New York, 1971.
15. *Pokoly, T.B.*: The role of cortisol in human parturition. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 117: 549, 1973.
16. *Roopnarainasingh, S.R., Alexis, D., Lendore, D. and Morris, D.*: Fetal steroid levels at delivery. *Obst. Gynecol.*, 50: 442, 1977.
17. *Shinagawa, S.*: In *Shock in obstetrics* (ed. S. Shinagawa), 1, Nanzando Comp., Tokyo, 1974.

(No. 4562 昭54・6・11受付)